



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06309385 A**(43) Date of publication of application: **04 . 11 . 94**

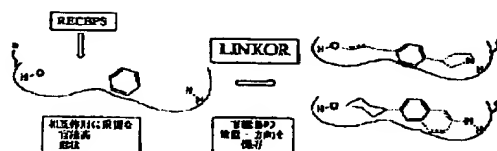
(51) Int. Cl.

G06F 15/60
G06F 15/40(21) Application number: **05001153**(22) Date of filing: **07 . 01 . 93**(71) Applicant: **ITAI AKIKO**(72) Inventor: **INOUE ATSUSHI**
KANAZAWA TAKANORI
ITAI AKIKO**(54) CONSTRUCTING METHOD FOR MOLECULAR
STRUCTURE FOR LIGAND HAVING BIOACTIVITY**molecular structure of the known ligand by using the
RECEPS.**(57) Abstract:**

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

PURPOSE: To obtain a method by which the molecular structure of a new ligand can be automatically constructed by holding the position and direction of a specific functional group existing in a ligand molecule, appropriately arranging an atom in a permitted space, and comprehensively retrieving a connecting path.

CONSTITUTION: At first, receptor mapping is operated based on the molecular structure of the known ligand by, for example, the method of a RECEPS, three-dimensional lattice point information is obtained, and the inside hole model of a receptor is constructed. Next, the functional group of the known ligand molecule which is important to an interaction with the receptor is extracted by, for example, the method of a LINKOR, the position and direction of the functional group are designated, and the molecular structure of the new ligand can be constructed while the position and direction of the functional group are held. Also, O-H, N-H, and benzen ring are the function group extracted from the molecular structure of the known ligand which is important to the interaction with the receptor, and (a) indicates the inside hole model of the constructed receptor by the receptor mapping operated based on the



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-309385

(43)公開日 平成6年(1994)11月4日

(51)Int.Cl.⁵

G 0 6 F 15/60
15/40

識別記号

5 3 0 S

庁内整理番号

7623-5L

9194-5L

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全 22 頁)

(21)出願番号 特願平5-1153

(22)出願日 平成5年(1993)1月7日

(71)出願人 592101792

板井 昭子

東京都文京区本郷5-16-6

(72)発明者 井上 篤

千葉県千葉市稲毛区千草台2-27-405

(72)発明者 金沢 孝記

東京都北区田端新町3-8-5 かずみ荘

(72)発明者 板井 昭子

東京都文京区本郷5-16-6

(74)代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

(54)【発明の名称】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 生理活性を有する化合物の分子構造設計に利用できる化合物の分子構造の自動生成法を提供する。

【構成】 リガンドの生理活性に必須とされる2個以上の官能基を抽出し、官能基の位置と方向を指定する第1工程、抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第2工程、2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類等を指定する第3工程、リガンドの受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、2つの官能基を繋ぐ原子の位置を採用する第4工程、この工程を繰返し、2つの官能基間に結合経路を作成する第5工程、および第2工程で繋ぐように設定した2つの官能基の組合せについて第3～5工程を繰り返す事によりリガンド分子の骨格を形成させる第6工程より成る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 前記リガンドの生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第1工程、(ii) 前記第1工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第2工程、(iii) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第3工程、(iv) 前記リガンドの受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第4工程、(v) 前記第3工程で指定したすべての原子について、前記第4工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第5工程、および(vi) 前記第2工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第3工程～第5工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第6工程を含む、前記の方法。

【請求項2】 前記第4工程を、三次元格子点上にプローブ原子を配置することによって行う、請求項1記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項3】 前記第4工程を、結合距離および結合角から算出される結合原子の存在可能な円周上の点にプローブ原子を配置することによって行う、請求項1記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項4】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 一種以上の既知のリガンドの分子構造に基づいて、三次元格子点情報を得ることにより前記リガンドの受容体の内孔のモデルを構築する第1工程、(ii) 前記の既知のリガンドの分子構造から生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法。

【請求項5】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 一種以上の既知のリガンドの分子構造に基づいて、三次元格子点情報を得ることにより前記リガンドの受容体の内孔のモデルを構築する第1工程、(ii) 前記の既知のリガンドの分子構造から生理

活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程、(viii) 前記リガンドの分子骨格中に原子価の満たされていない原子が存在しないか否かを判定し、該原子が存在する場合には、該原子に水素原子を付加する第8工程、(ix) 所定の条件により、前記リガンドの分子構造に環構造を形成させる必要があるか否かを判定し、必要な場合には環構造を形成させる第9工程、および(x) 前記リガンドの分子構造を最適化する第10工程を含む、前記の方法。

【請求項6】 さらに、上記第2工程で指定した官能基の位置と方向を、同等な効果をもつと推定される位置と方向に順次指定し直して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項5記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項7】 さらに、上記第2工程で抽出した官能基を、同等の物理化学的性質を有する他の官能基に順次置換して、第3工程～第10工程を繰り返す、請求項5記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項8】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 前記リガンドの既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を得る第1工程、(ii) 既知のリガンド分子中の官能基から前記受容体と相互作用する2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子

の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法。

【請求項9】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 前記リガンドの既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を得る第1工程、(ii) 既知のリガンド分子中の官能基から前記受容体と相互作用する2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程、(viii) 前記リガンドの分子骨格中に原子価の満たされていない原子が存在しないか否かを判定し、該原子が存在する場合には、該原子に水素原子を付加する第8工程、(ix) 所定の条件により、前記リガンドの分子構造に環構造を形成させる必要があるか否かを判定し、必要な場合には環構造を形成させる第9工程、および(x) 前記リガンドの分子構造を最適化する第10工程を含む、前記の方法。

【請求項10】 さらに、上記第2工程で指定した官能基の位置と方向を、同等な効果をもつと推定される位置と方向に順次指定し直して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項9記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項11】 さらに、上記第2工程で抽出した官能基を、同等の物理化学的性質を有する他の官能基に順次置換して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項9記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項12】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 前記リガンドの既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を得る第1工程、(ii) 前記受容体と相互作用できる2個以上の官能基を選択し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で選択した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの

官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法。

【請求項13】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 前記リガンドの既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を得る第1工程、(ii) 前記受容体と相互作用できる2個以上の官能基を選択し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で選択した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程、(viii) 前記リガンドの分子骨格中に原子価の満たされていない原子が存在しないか否かを判定し、該原子が存在する場合には、該原子に水素原子を付加する第8工程、(ix) 所定の条件により、前記リガンドの分子構造に環構造を形成させる必要があるか否かを判定し、必要な場合には環構造を形成させる第9工程、および(x) 前記リガンドの分子構造を最適化する第10工程を含む、前記の方法。

【請求項14】 さらに、上記第2工程で指定した官能基の位置と方向を、同等な効果をもつと推定される位置と方向に順次指定し直して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項13記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項15】 さらに、上記第2工程で抽出した官能基を、同等の物理化学的性質を有する他の官能基に順次置換して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項13記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項16】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 一種以上の既知のリガンド分子の原子座標と、前記リガンドの受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報とを入力する第1工程、(ii) 前記の既知のリガンド分子の構造から生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領

域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法。

【請求項17】 生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i) 一種以上の既知のリガンド分子の原子座標と、前記リガンドの受容体の内孔の内に作成した三次元格子点の情報とを入力する第1工程、(ii) 前記の既知のリガンド分子の構造から生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii) 前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv) 2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v) 前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi) 前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、(vii) 前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程、(viii) 前記リガンドの分子骨格中に原子価の満たされていない原子が存在しないか否かを判定し、該原子が存在する場合には、該原子に水素原子を付加する第8工程、(ix) 所定の条件により、前記リガンドの分子構造に環構造を形成させる必要があるか否かを判定し、必要な場合には環構造を形成させる第9工程、および(x) 前記リガンドの分子構造を最適化する第10工程を含む、前記の方法。

【請求項18】 さらに、上記第2工程で指定した官能基の位置と方向を、同等な効果をもつと推定される位置と方向に順次指定し直して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項17記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【請求項19】 さらに、上記第2工程で抽出した官能基を、同等の物理化学的性質を有する他の官能基に順次置換して、前記第3工程～第10工程を繰り返す、請求項17記載の生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、生理活性を有する化合物の分子構造を構築する方法に関し、さらに詳細には、医薬、農薬その他の生理活性を有する化合物の分子構造設計に利用できる、新規化合物の分子構造を自動生成させる方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物の設計には、概念的に2つのステップがある。以後の薬物開発の出発点となる化合物（リードと呼ぶ）を見いだすリード創製の過程と、そのリードから出発してより活性が優れ毒性や副作用の少ない化合物を見いだすリード最適化の過程である。リードとはある目的とする生理活性をもつことのわかっている化合物で、先導化合物ともいう。一般に行なわれている薬物設計の殆どはこの第2の過程であり、既知の活性化合物から一連の置換基誘導体を合成してその活性を比較することにより行われることが多い。第1の過程を人為的に行うのは極めて難しく、天然物質からの発見や、既知の薬物の副活性からの発見、生体内活性物質（神経伝達物質、ホルモン、ビタミンその他）からの構造修正、あるいは入手し得る化合物を手当たり次第、用意した評価システムにかかるランダムスクリーニングによる発見など、偶然や幸運、試行錯誤に頼るところが大きい。適切なリードからスタートすることが以後の薬物開発の成否を左右し、適当なリードがないために良い薬のできない疾病も多いことから、活性の高いリードを高い中率で得る方法の開発が広く望まれているところである。ある化合物がどのような薬理活性を示すかは、どの受容体（生体高分子）に結合するかで決まるが、1つの化合物が1つの受容体だけに結合するとは限らない。それ故、わずかな構造の違いで、主活性と副活性（副作用）の強さが逆転したり、活性が消滅したりすることもありうる。また、主活性は変わらなくても、代謝のされ易さ、膜との相互作用など体内での挙動が大きく変化し、薬としての性質に影響を与えることも多い。まして分子骨格の違う新しいリードからの薬物は主活性は同じでも、全く異なる挙動を示すことが予想される。

【0003】 薬物が生理活性を発現するには、体内の受容体のある部位に到達して、受容体と特異的に相互作用（ふつうは非共有結合的な強い会合）する必要がある。

近年、受容体の単離精製の技術が進み、X線結晶解析によって、酵素や核酸については立体構造（構成原子の三次元座標）が解明されるものが増してきた。とくに、リガンドとの複合体（酵素の場合なら阻害剤）の解析から、強い結合を示すリガンド分子と受容体の間には、分子表面の形状がよくフィットすることによって強いファンデルワールス相互作用が働き、さらに水素結合、静電相互作用などの親水的相互作用が複合体の安定化に寄与していることがわかっている。本来生体内で働いている活性物質や酵素质質と見かけの構造が全く異なるにもかかわらず、同じ受容体への結合が確認され、同じ作用の

薬、あるいは阻害薬となっているものも少なくないことから、受容体と薬物の強い結合に必要なのは、両分子の三次元的な形状とこれらの性質の相補性であることがわかる。そこでそれらの要件を満たす三次元構造をもつ分子構造を人間が設計できれば、リード創製が人為的に必要なだけ出来るはずである。しかし、人間は既知の活性化合物の構造にとらわれ易く、三次元的な洞察が得意でないために、結晶解析によって受容体の立体構造が解明されている場合でさえ、リード創製は難しい。そこで、そうした構造をコンピュータに提示させ、そこから人間が選ぶというアプローチが、新規な活性構造を見つけリードとするのに有効と考えられる。コンピュータは先入観に捕らわれず、可能性を網羅し、定量的な根拠に基づいた結果を与えてくれるからである。

【0004】リードに必要とされる条件に合う構造を見つけるための、アプローチとして2つ考えられる。既知化合物の構造データベースから条件に合った構造を検索する方法と、そのような条件に合った構造を新たに構築する方法である。受容体の立体構造を利用できる場合には、その両方のアプローチ法について、次のような報告がある。

【0005】Des Jarlais, Kuntzらは薬物結合部位の内孔の形状をそこにうまくはまる数個の球体で表現しておき、結晶データベース（英国ケンブリッジ大学より公開：世界中の100以上の化学関係の学術雑誌に報告された解析を登録）中の化合物それぞれを、それを含む数個の球体で表現して、受容体の球体の集合との類似性を判断する手法（DOCK）を発表した（R. L. DesJarlais, R. P. Sheridan, G. L. Seibel, J. S. Dixon, I. D. Kuntz and R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.* 31, 722-729 (1988); R. L. DesJarlais, G. L. Seibel, I. D. Kuntz, P. S. Furth and J. C. Alvarez, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 6644-6648 (1990)）。この手法をエイズウイルスの蛋白分解酵素（HIV protease：プロテインデータバンクに登録済み）に適用した結果、ベータ遮断薬、抗精神薬として知られるハロペリドールという化合物の結晶構造がこの酵素の薬物結合部位によくフィットするとして選ばれ、マイナーな構造修正を行って合成し活性を調べたところ、この酵素を阻害しエイズ治療への有効性が証明された。しかし、この方法は分子の形状のみを判断し、水素結合その他の相互作用を考慮せず、分子配座も結晶構造しか考慮しないので、有望な候補化合物の洩れと効率の悪さが問題となっている。

【0006】また、Lewisらは薬物結合部位に、辺の長さを炭素-炭素1重結合の長さとするダイヤモンド格子を想定し、格子点上に適宜炭素原子を設置して分子構造を新たに構築する方法を発表した（R. A. Lewis, *J. Comp.-Aided Molecular Design*, 4, 205-210 (1990)）。しかし、このやり方では sp^3 混成以外の原子は

設置できず、また、受容体との特異的相互作用といったものも全く考慮しておらず、およそ実用性はない。

【0007】西端・板井らは、受容体の薬物結合部位によくフィットし、安定な相互作用をする構造を組み立てる方法とこの方法を実行するプログラムLEGENDを発表した（Y. Nishibata and A. Itai, *Tetrahedron*, 47, 8986-8990 (1991)）。この方法は、乱数と力場に基づき、受容体とのファンデルワールス相互作用や水素結合や静電相互作用が有利になるように、原子または原子団を1つずつ付加していく方法である。多数の可能な構造を示唆してくれる点で優れているが、応用面の有効性は証明されているが、実際の成功例はまだ確認されていない。

【0008】Bohmは、プログラム中に用意された多数のフラグメント構造の中から適当なものを数個、受容体の薬物結合部位にはめ込み、うまく連結することで、新規構造を構築する方法を開発した（H.-J. Bohm, *J. of Comp.-Aided Molecular Design*, 6, 61-78 (1992)）。しかし、この方法の有効性を証明する結果はまだでていない。

【0009】受容体の立体構造が知られていない場合には、上記のような2つのアプローチ法は使えないので、別のアプローチ法が必要である。現在立体構造が発表されている生体高分子の数は細菌由来のものを含めて千程度であり、体内に数万存在するといわれるヒトの受容体の構造を、1つ1つ構造決定するには長い年月がかかると予想される。そこで、受容体の立体構造の情報がない場合に活性なリガンド分子の構造を構築するためのアプローチ法が、現在は特に求められている。

【0010】受容体の立体構造の情報がない場合に、薬物、生理活性物質、生体内活性物質などのリガンド分子の側から構造と活性の関係を見出すための、もっとも有効な方法は分子の重ね合わせである。同じ受容体の同じ部位に結合して類似の生理作用を発現する複数の化合物（分子構造が類似しているときは重ねるまでもない）は、形状や分子間相互作用に共通の特徴があるはずであり、それらの分子を三次元的に重ねあわせることによって、その共通の特徴を抽出することができる。また、回転できる単結合を分子内にもつ分子が、受容体に結合して活性を発現するときの分子配座（活性コンフォメーションまたは活性配座という）の決定も、場合によっては分子の重ね合わせによって可能になる。また、リガンド側から受容体の薬物結合部位の環境や大きさを推定することをレセプタマッピングと呼び、そのように推定されたものを受容体モデルと呼ぶ。このレセプタマッピングを、分子の重ね合わせに基づいて有効におこなうことができる。

【0011】分子を重ね合わせる方法にはいろいろあるが、方法によって重ね合わせ結果は大きく異なり、異なる構造活性相関モデルや受容体モデル（必要と思われる

官能基の推定、受容体の薬物結合部位の形状や性質や環境の推定)に到達する。できるだけ正しいモデルに到達するためには、論理的な重ね合わせ法の使用が必須である。

【0012】これまで一般によく行われてきた分子の重ね合わせ法としては、分子骨格やヘテロ原子の位置の類似性に基づいて対応する3対以上の原子対を指定し、2分子の間でそれらの位置の一致が最も良くなるように最小自乗計算で重ね合わせる、あるいはコンピュータグラフィックス画面上で視覚的に判断して適当に重ね合わせることが行われてきた。

【0013】しかし、板井・加藤らは同一の受容体に結合する複数の薬物や生理活性物質の分子の重ね合わせにおいては、重ね合わせる分子間で原子位置(分子骨格)が一致する必要はないと考え、分子の形状、水素結合、静電的性質その他の物理的・化学的性質が重ね合わせる分子間で一致するような分子の重ね合わせ法(RECEPS)を考案し、発表した。(Y. Kato, A. Itai and Y. Iitaka, Tetrahedron, 43, 5229-5236 (1987); A. Itai, Y. Kato, N. Tomioka, Y. Iitaka, Y. Endo, M. Hasegawa, K. Shudo, H. Fujiki and S. Sakai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 3688-3692 (1988); Y. Kato, A. Inoue, M. Yamada, N. Tomioka and A. Itai, J. Comp.-Aided Molecular Design, 6 in press (1992); A. Itai, N. Tomioka, Y. Kato, Y. Nishibata and S. Saito, in 'Medicinal Chemistry in 21st Century', edited by C. G. Wermuth, Blackwell Scientific Publications, London, (1992) in press; A. Itai, N. Tomioka and Y. Kato, in 'QSAR: New developments and Applications', edited by T. Fujita, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, (1992), in press.) このRECEPSを用いて、これらの性質の分子間の一致を指標に、コンピュータグラフィックス画面上で対話的に分子を移動回転し、コンフォメーションを変えつつ、よい重ね合わせを得ることが可能となった。これによって、見かけの化学構造が全く異なる分子間の重ね合わせが初めて可能になった。

【0014】その後、このRECEPSに、水素結合が重要な役割を果たす系では、複数分子から受容体側に予想される水素結合官能基の位置を一致させるような重ね合わせ構造を、コンピュータが自動的に網羅し、順位付けして示してくれる機能を追加した。この改良により、重ね合わせ方やコンフォメーションに由来するさまざまな可能性を網羅した客観的な、正しい重ね合わせを含む結果が得られるようになった。

【0015】上記のような分子重ね合わせ法を用いて、受容体の立体構造が知られていない場合に、構造が全く異なる複数のリガンド分子に共通な特徴を抽出することが可能になったが、このような分子重ね合わせ法により得られた情報は構造と活性の関係を後付け的に説明する

に留まり、これらの情報に基づいて新たなリガンド分子を設計し、リードを創製する方法はいまだに確立されていない。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明は、既知の活性なリガンド分子の構造に基づいて、活性を有する新規なリガンド分子の構造を構築する方法を提供することを目的とする。また、本発明は、既知の受容体の分子構造に基づいて、活性を有する新規なリガンド分子の構造を構築する方法を提供することを目的とする。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意努力した結果、リガンド分子に許容されると考えられる空間内で、該分子中に存在する特定の官能基の位置と方向を保持しつつ、空間内に原子を適切に配置することにより結合経路を網羅的に探索することによって、新規なリガンドの分子構造を自動的に構築させる方法を開発して、上記の課題を解決することに成功した。

【0018】すなわち、本発明は、生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i)前記リガンドの生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第1工程、(ii)前記第1工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第2工程、(iii)2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第3工程、(iv)前記リガンドの受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第4工程、(v)前記第3工程で指定したすべての原子について、前記第4工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第5工程、および(vi)前記第2工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第3工程～第5工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第6工程を含む、前記の方法を提供するものである。

【0019】前記第4工程は、三次元格子点上にプローブ原子を配置することによって行っても、または、結合距離および結合角から算出される結合原子の存在可能な円周上の点にプローブ原子を配置することによって行ってもよい。また、本発明は、生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i)一種以上の既知のリガンドの分子構造に基づいて、三次元格子点情報を得ることにより前記リガンドの受容体の内孔のモデルを構築する第1工程、(ii)前記既知のリガンドの分子構造から生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii)前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv)2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v)前

記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi)前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii)前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法を提供するものである。

【0020】さらに、上記第2工程で指定した官能基の位置と方向を、同等な効果をもつと推定される位置と方向に順次指定し直して、前記第3工程～第7工程を繰り返してもよい。また、上記第2工程で抽出した官能基を、同等の物理化学的性質を有する他の官能基に順次置換して、上記第3工程～第7工程を繰り返してもよい。さらにまた、本発明は、上記第1工程～第7工程に加えて、(viii)前記リガンドの分子骨格中に原子価の満たされていない原子が存在しないか否かを判定し、該原子が存在する場合には、該原子に水素原子を付加する第8工程、(ix)所定の条件により、前記リガンドの分子構造に環構造を形成させる必要があるか否かを判定し、必要な場合には環構造を形成させる第9工程、および(x)前記リガンドの分子構造を最適化する第10工程を含む、生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法を提供するものである。

【0021】本発明の方法によれば、既知のリガンド分子が存在するが、受容体の構造が知られていない場合も、新規なリガンドの分子構造を構築することができる。さらに、本発明は、生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i)前記リガンドの既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を得る第1工程、(ii)既知のリガンド分子中の官能基から前記受容体と相互作用する2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii)前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv)2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v)前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi)前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii)前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法を提供するものである。本発明の方法によれば、受

容体とリガンド分子の複合体の構造が解明されている場合にも、新規なリガンド分子の分子構造を構築することができる。

【0022】さらにまた、本発明は、生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i)前記リガンドの既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を得る第1工程、(ii)前記受容体と相互作用できる2個以上の官能基を選択し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii)前記第2工程で選択した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv)2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v)前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi)前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii)前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法を提供するものである。本発明の方法によれば、受容体単独の構造解析により薬物結合部位の構造が解明されている場合、または受容体とリガンド分子の複合体の構造が解明されている場合にも、新規なリガンドの分子構造を構築することができる。

【0023】また、本発明は、生理活性を有するリガンドの分子構造を構築する方法において、(i)一種以上の既知のリガンド分子の原子座標と、前記リガンドの受容体の内孔の内に作成した三次元格子点の情報とを入力する第1工程、(ii)前記の既知のリガンド分子の構造から生理活性に必須であると推定される2個以上の官能基を抽出し、該官能基の位置と方向を指定する第2工程、(iii)前記第2工程で抽出した官能基間の繋ぎ方を設定する第3工程、(iv)2つの官能基を繋ぐ原子の数、種類、および存在領域を指定する第4工程、(v)前記受容体の内孔内にプローブ原子を配置し、該プローブ原子の位置が所定の条件を満たす場合には、2つの官能基を繋ぐ原子の位置として採用する第5工程、(vi)前記第4工程で指定したすべての原子について、前記第5工程を繰り返すことによって、2つの官能基間に結合経路を作成する第6工程、および(vii)前記第3工程で繋ぐように設定した2つの官能基のすべての組合せについて、前記第4工程～第6工程を繰り返すことにより得られた結合経路を組み合わせることによって、前記リガンド分子の骨格を形成させる第7工程を含む、前記の方法を提供するものである。上記第1工程で入力されるリガンド分子の原子座標としては、既知の単独のリガンド分子の原子座標、または同一の受容体との相互作用を前提として重ね

合わせたリガンド分子の原子座標を用いることができる。

【0024】本発明において、受容体とは、薬物の標的となりうるすべての生体高分子をいうものとし、蛋白質、核酸、多糖、およびそれらの複合体を含む。リガンドとは、特定の受容体の特定の部位に、強く結合（相互作用）する低分子量（千以下程度）の化合物をいうものとし、神経伝達物質、ホルモン、ビタミンなどの生体内活性物質、天然および合成の生理活性物質、薬物、酵素基質などを含む。

【0025】官能基とは、化学反応や分子認識において、特定の働きをすると考えられる原子または常にグループとして行動する原子群（原子団）をいうものとする。例えば、アミノ基、ニトロ基、ベンゼン環などを例示することができる。官能基の方向とは、受容体と相互作用ができる方向をいうものとする。水素結合する官能基なら孤立電子対や水素の方向とし、ベンゼン環などの芳香環なら環に垂直な π 電子の方向を官能基の方向とする。

【0026】プローブ原子とは、受容体内孔内のある位置がリガンド分子を構成する原子の位置として適当であるか否かを判定するために、受容体内孔内に配置させる仮の原子をいうものとする。三次元格子点情報とは、受容体モデルを空間的および位置依存的に表現するため、格子の間隔を0.2~0.5オングストローム程度とし、各格子点上でその位置での受容体の環境の情報を計算して保存したデータをいうものとする。三次元格子点情報は、例えば、格子点毎の、空間位置を示すアドレス、各リガンド分子（6分子まで）による占有情報、静電ポテンシャル、水素結合性官能基が予想されるか否か、されるならばその性質は水素供与性か受容性か、芳香族の性質が問題になる位置かどうか、などのデータを含むものである。リガンド分子による占有情報とは、三次元格子点がリガンド分子によって占有される領域内、すなわち、リガンド分子を構成する原子のファンデルワールス半径内に含まれる領域内にあるか否かを示す格子点毎の情報である。この三次元格子点情報を受容体の立体構造の代わりに利用し、それに合うかどうかを高速に判断しつつリガンドの分子構造を構築することができる。

【0027】

【発明の効果】本発明の方法により、生理活性を有する新規なリガンド化合物を高い確率で予測することができる。また、本発明の方法により、生理活性を有する新規なリガンド化合物の分子設計を高速に行うことが可能となる。

【0028】

【実施例】図1は、本発明の方法の概念を示す。本発明の方法においては、まず、例えばRECEPSの手法により、既知のリガンドの分子構造に基づいてレセプタマッピングを行い、三次元格子点情報を得て、受容体の内

孔モデルを構築し、次いで、例えばLINKORの手法により、受容体との相互作用に重要な、既知のリガンド分子の官能基を抽出してその官能基の位置と方向を指定し、前記の官能基の位置と方向を保存しつつ新規なリガンドの分子構造を構築することができる。図1中の、O-H、N-H、およびベンゼン環は、受容体との相互作用に重要な、既知のリガンドの分子構造から抽出された官能基である。また、aは、RECEPSを用い、既知のリガンドの分子構造に基づいて行われたレセプタマッピングにより、構築された受容体の内孔モデルを模式的に示している。

【0029】図2は、本発明の方法に利用できる、2つの官能基間の結合方法を示す。本発明の方法は、2種の結合方法を備えていて、使用時に選択することができる。図2では、官能基Aと官能基Bとを、a、b、およびcの3原子で繋ぐ方法を示している。結合方法1では、原子a、b、およびcは、三次元格子点上にとられる。図2中、AおよびB、並びに、aおよびbから派生している点線は、結合距離を示し、AおよびBから派生している矢印は、官能基AおよびBの方向を示す。

【0030】結合方法2では、原子a、bおよびcは三次元格子点上ではなく、結合距離、結合角から算出される結合原子の存在可能な円周上にとられる。円(a)、(b)および(c)は、それぞれ、原子a、bおよびcの存在位置の候補を示す。図3は、本発明における環構造の形成方法を示す。図3の(a)は、後述する図5のフローチャートのステップL30において、所定の条件に応じて、2つの水素原子の中心に1個の炭素原子を置き、この炭素原子を前記の各々の水素原子と結合している炭素原子と結合させて結合距離、結合角、および二面体角を評価し、これが許容範囲にあれば、環構造を形成させる方法を模式的に示す。図3の(b)は、後述する図5のフローチャートのステップL33において、水素原子を含む原子間接触のために、環構造にした方が安定になる部分を探索し、結合長、結合角、およびねじれ角を考慮しながら、水素原子を炭素原子に置換した後、新たな環構造を形成する方法を模式的に示す。

【0031】図4および5は、LINKORを用いた、本発明の方法の一実施態様のフローチャートを示す。詳細については、後述する。図6は、RECEPSを用いた分子重ね合わせ法とレセプタマッピングのフローチャートを示す。図7は、RECEPSを用いた分子重ね合わせ法とレセプタマッピングの概念を示す。RECEPSの分子重ね合わせ法には、対話的重ね合わせ法と自動重ね合わせ法の2つのやり方がある。既知のリガンドの分子構造の重ね合わせを対話的重ね合わせ法または自動重ね合わせ法で行い、その他の性質を考慮して重ね合わせモデルの最適化を行うことにより、三次元格子点情報（形状性、水素結合性、静電ポテンシャル、芳香族性等の情報）で表現されるレセプタマッピングを行う。RE

CEPSの手法は、受容体との相互作用を考慮した分子重ね合わせを行うこと、および、三次元格子点情報を用いてレセプタマッピングを行うことを特徴とする。

【0032】図8は、モルヒネの化学構造(a)、結晶構造(b)、および抽出した官能基(ベンゼン環とプロトン化した窒素)の位置と方向(c)を示す。また、aは、受容体の壁を示す。図9の(a)は、三次元格子点を用いて表現したモルヒネの受容体モデルを示す。線図で表現したカゴで囲まれた空間が、受容体の内孔を示す。さらに、図9の(b)は、受容体側に予想されるアニオン性または水素結合性のヘテロ原子の位置を示す。

【0033】図10は、本発明の方法により得られた、モルヒネ受容体のリガンドの分子構造の一部を示す。枠で囲まれた分子構造は、鎮痛活性を有することが既に知られている化合物の分子骨格と同じである。図11は、本発明の方法により得られたリガンドの分子構造と同じ分子骨格をもち、モルヒネと同等以上の鎮痛活性を有することが既に知られている化合物群の分子構造を示す。

【0034】図12は、バクテリア由来の蛋白分解酵素リゾパスペプシンと共にX線結晶解析された既知の阻害剤の構造を示す。Proは、プロリンを、Pheはフェニルアラニン、Hisはヒスチジンを、Valはバリンを、Tyrはチロシンを示し、また、 $\Psi[\text{CH}_2\text{-NH}]$ はこの部分のペプチド結合CONHが CH_2NH となっていることを示す。上段には、リゾパスペプシンの阻害剤の構造をアミノ酸配列で表した。また、下段には、上段に示したリゾパスペプシンの阻害剤のアミノ酸配列のうち、枠で囲った部分の化学構造および立体構造を示した。前記阻害剤の化学構造においては、リゾパスペプシンの基質結合部位と直接相互作用している5個の官能基を丸で囲い、これに番号を付した。

【0035】図13は、本発明の方法により得られた、リゾパスペプシンのリガンドの分子構造を示す(出力1~出力11)。図14は、本発明の方法により得られた、リゾパスペプシンのリガンドの分子構造(図13の出力9に示した。)を、リゾパスペプシンの基質結合部位を含む内孔内に配置した様子を示す。図14中、太線は、本発明の方法により得られた、リゾパスペプシンのリガンドの分子構造を表し、細線は、リゾパスペプシンの基質結合部位の構造を表す。尚、ASP79は、79位のアスパラギン酸を、ASP218は218位のアスパラギン酸を意味するものである。

【0036】図4~6のフローチャートを参照して、本発明の第1実施例について説明する。図6は、RECEPSの手法により、既知のリガンド分子の座標を入力してから三次元格子点情報を得るまでの流れを示し、図4および5は、LINKORの手法により、リガンド分子の原子座標とRECEPSの手法により得られた三次元格子点情報とを入力してから新規なリガンドの分子構造が出力されるまでの流れを示す。なお、図4~6におい

て、RおよびLは各ステップを示す。

【0037】まず、図6のR1において、生理活性を有することが知られている一種のリガンド分子、または同様の生理活性を有することが知られている二種以上のリガンド分子の原子座標を入力する。このリガンド分子の構造としては、結晶解析により決定された構造の他、結晶データベースにある類似構造やエネルギー計算を利用した分子モデリングで得られた構造を用いることができる。

【0038】次に、R2において、各リガンド分子について、分子軌道法計算によって各原子の電荷を算出し、さらに、水素結合性官能基には官能基毎にタイプ番号を付与する。ここで、水素結合性官能基とは、水素結合をするための水素と孤立原子対をもったヘテロ原子を含む官能基をいう。

【0039】次に、R3において、リガンド分子が一種類であるか否かを判定する。リガンド分子が一種類である場合には、以下に記載するR4~R10のステップを行わずに、R11のステップを行う。R3において、リガンド分子が二種類以上である場合には、R4において、リガンド分子の中から2種類の分子を選び、一方を鋳型分子、他方を試行分子とする。

【0040】次に、R5において、リガンド分子の自動重ね合わせを行うか、または対話的重ね合わせを行うかを選択する。ここで、分子の重ね合わせとは、分子構造や性質の相同性や違いを立体的に探り比較するために、複数の活性分子の三次元構造を、同一空間内に対応する方位に置くことをいう。どのような性質、物理量に注目して重ねるか(分子の表面の形状、含まれる原子の位置、物理的・化学的性質など)、重なりの方をどのように評価するかが問題である。例えば、RECEPSにおいては、受容体に相互作用するための水素結合、イオン結合、および疎水相互作用等の分子下の性質の一致を重視した重ね合わせを行うことができる。分子重ね合わせは、分子模型で行ってもよいが、手軽、定量化が可能、座標がそのまま保存できるなどの理由から、コンピュータグラフィックスを用いることが好ましい。また、分子の自動重ね合わせとは、重ね合わせの位置関係と分子配座を網羅しつつコンピューターが自動的に重ね合わせ方を見つける手法をいう。例えば、RECEPSでは、同一受容体の同一サイトへの結合を仮定して受容体側の水素結合原子が一致するように、特殊な最小自乗法計算を行う。また、分子の対話的重ね合わせとは、コンピュータグラフィックスのディスプレイ上で、重なりの方を参考にしつつ、分子を回転、平行移動、結合回転させながら重ね合わせることをいう。

【0041】R5のステップにおいては、一般に、自動重ね合わせを選択することが好ましいが、分子中に水素結合のサイトが少なく、自動重ね合わせ法の利用が困難な場合には、対話的重ね合わせを選択するとよい。R5

においてリガンド分子の自動重ね合わせを選択した場合には、次に、R 6において、ダミー原子を用いた自動重ね合わせを行う。ダミー原子とは、水素結合を形成している2つの分子（例えば、受容体とリガンド）があるときに、一方の分子の相互作用に関与する基（例えば、水素供与基）の位置に基づいて、他方の分子の相互作用に関与する基（例えば、水素受容基）の位置として適当であると推定される位置に配置される仮想的な原子をいう。例えば、2個以上の水素結合がリガンドの活性に関与していると推定される受容体-リガンドの系では、鑄型分子の水素結合性官能基の位置と性質に基づいて受容体側に配置されるダミー原子が、試行分子の水素結合性官能基の位置と性質に基づいて受容体側に配置されるダミー原子と最大限一致するように、鑄型分子と試行分子の相互の位置関係と、鑄型分子と試行分子のコンフォメーションを変化させつつ、鑄型分子と試行分子とを重ね合わせたモデルを作成することができる。試行分子を代えて鑄型分子との自動重ね合わせを繰り返すことにより、すべてのリガンド分子を重ね合わせていく（Y. Kato, A. Inoue, M. Yamada, N. Tomioka, and A. Itai, *Computer-Aided Molecular Design* 6, pp. 475-486 (1992)）。

【0042】R 5において対話的重ね合わせを選択した場合には、次に、R 7において、鑄型分子について、三次元格子点を作成すべき領域を設定する。次に、R 8において、鑄型分子についての三次元格子点情報（形状性、水素結合性、静電ポテンシャル、芳香族性など）を算出して保存する。次に、R 9において、上記の三次元格子点情報を用いてリアルタイムに算出される物理化学的性質の一致についての指標を参照しながら、対話的に試行分子を鑄型分子に重ね合わせる。試行分子を代えて鑄型分子との重ね合わせを繰り返すことにより、すべてのリガンド分子を重ね合わせていく。

【0043】次に、R 10において、R 6で得られた鑄型分子と試行分子の自動重ね合わせモデル、またはR 9で得られた鑄型分子と試行分子の対話的重ね合わせモデルを最適化する。R 6またはR 9で得られた重ね合わせの指標のよい重ね合わせモデルのすべてを、三次元格子点を用いた指標（水素結合性、静電ポテンシャル、形状、芳香族性など）によって評価し直し、さらに有望な重ね合わせモデルを得る。

【0044】または、R 6またはR 9で得られた重ね合わせの結果を初期構造として、対話的に分子構造を操作し、重ね合わせモデルを改良したり、三次元格子点データを用いたSimplex法によって重ね合わせモデルを最適化したりして、適切な重ね合わせモデルを得る。次に、R 11において、R 2～R 10のステップにより得られ*

*たリガンド分子の重ね合わせ構造、またはR 1で入力した単独のリガンド分子の構造に基づいて、三次元格子点を作成する領域を設定する。

【0045】次に、R 12において、R 11で設定した領域内で、全分子についての三次元格子点情報を算出する。この三次元格子点情報に基づいて、レセプタマッピングを行うことができる。ここで、レセプタマッピングとは、受容体の立体構造についての実験的な情報がない場合に、リガンド分子の情報から、受容体の環境を推定し、表現することを意味する。RECEPSによるレセプタマッピングでは、分子の内部および周辺の三次元格子点を用い、リガンド分子または重ね合わされた複数のリガンド分子の構造に基づいて、受容体（レセプタ）モデルの内孔の大きさ、形状、水素結合官能基の予想部位、静電的性質、芳香族性、その他が表現される。1分子以上に占有された三次元格子点の占める空間を受容体の内孔と仮定する。その外側の領域の静電ポテンシャルについては、各三次元格子点で活性で重みづけした平均値を採用する。

【0046】次いで、R 13において、水素結合性サイトを設定する。リガンド分子が複数の場合には、重ね合わせた分子間で共通性の高い水素結合性官能基を水素結合性サイトとして設定し、リガンド分子が一種類の場合は、ユーザの判断で重要と思われる水素結合性官能基を水素結合性サイトとして設定する。

【0047】次に、R 14において、三次元格子点情報をファイルに出力する。次いで、R 15において、リガンド分子の重ね合わせモデルの原子座標を出力する。次に、図4のL 1において、既知の単独リガンド分子の原子座標か、または、R 15で出力されたリガンド分子の重ね合わせモデルの原子座標を入力する。

【0048】次いで、L 2において、それぞれのリガンド分子について、予め分子軌道法計算によって各原子の電荷を算出しておき、さらに水素結合性官能基には、官能基毎のタイプ番号をユーザの判断で付与しておく。次に、L 3において、R 12で算出された三次元格子点情報を入力する。次に、L 4において、受容体と相互作用する、上記の既知のリガンド分子またはリガンド分子群から、活性に必須であると推定される官能基を抽出する。

【0049】さらに、これらの官能基のフラグメントとして、同等の相互作用をする複数の官能基を用意し、これらを順次置換することにより、新たなリガンド分子構造を構築することができる。上記の置換可能な官能基の例を以下の表1に示す。

【0050】

【表1】

表1

No.	官能基
1	SP ⁿ のN

19		20
2	SP ³ のN (プロトン化)	
3	SP ³ のN	
4	芳香族のN (プロトン化)	
5	芳香族のN	
6	ヒドロキシ基のO	
7	エーテルのO	
8	カルボニル基のO	
9	カルボキシレートアニオンのO	
10	フェニル基	

次に、L 5において、上記のL 4のステップで抽出した官能基の位置と方向を設定する。

【0051】リガンド分子が単独のときは、その分子中の官能基の位置をサイトとして、また、リガンド分子が複数分子のときは、分子重ね合わせを行ったそれぞれの分子中の対応する官能基の重心の位置をサイトとして、それぞれの官能基のフラグメント構造座標を設定することにより、抽出された官能基の位置と方向が指定される。他にも、同等の効果が期待される位置と方向があれば、順次それらに置換できるようにする。

【0052】次に、L 6において、サイト間の距離を計算する。次いで、L 7において、サイトの繋ぎ方を設定する。サイトが2つの場合には、その間を繋ぐ経路だけを考えればよいが、3つ以上ある場合には、どのサイト間を繋ぐか、どのような順序で繋ぐかによって、生成される構造が異なる。線形に繋げる方法、中心にコアにおいて全部のサイトを繋げる方法、および全部のサイトを環状に繋げる方法の3つの繋ぎ方から選択することができる。あらゆる繋ぎ方を網羅するように設定することができるが、通常、線形に繋げる方法を選択することが好ましい。

【0053】例えば、A、B、およびCの3つのサイトがある場合には、A-B-C、A-C-B、C-A-Bなど6通りの線形の繋ぎ方がある。これらを順次試していくことができるが、通常はサイト間の距離の近い順に繋ぐ1通りだけを行うことが好ましい。また、サイトの数が多いとき、その全部を繋ぐに、そのうちの何個所を繋ぐという指定をすることもできる。

【0054】次に、L 8において、サイトの繋ぎ方の1つを選択する。例えば、A-B-Cという繋ぎ方を選択する。次いで、L 9において、サイト間の結合数を設定する。例えば、A-B-Cという繋ぎ方を選択した場合 *

* 合、サイト間結合数はA-BとB-Cの2つである。

【0055】次に、L 10において、結合させる2つのサイトを設定する。例えば、AとBの2つのサイトを選択する。次に、L 11において、サイト間の結合に関する原子の数（以下、「結合原子数」という。）の上限および下限を設定する。例えば、AとBの2つのサイトを選択した場合には、A-B間の距離から、A-B間の結合に関する適当な原子数を以下の計算式に従って算出することができる。

【0056】下限結合原子数=小数点以下切捨て { (A-B間の最短距離) / (2.735/2) } - 1

上限結合原子数=小数点以下切上げ { (A-B間の最短距離) / (2.006/2) }

上記の式における定数2.735 は、-C1≡C2-C3≡におけるC1とC3間の距離であり、定数2.006 は、-C1=C2-C3=におけるC1とC3間の距離である。

【0057】次に、L 12において、結合原子数を設定する。例えば、上記の計算で結合原子数の上限が5原子、下限が2原子と算出された場合、まず、下限結合原子数である2原子でサイト間を結合する結合経路を探索し、次に3原子でサイト間を結合する結合経路を探索するというように、結合原子数を順次増していき、上限結合原子数である5原子まで探索する。

【0058】次に、L 13において、結合原子種を設定する。結合原子種としては、表2に示したプローブ原子の組み合わせを用意して、順次用いることができるが、必要に応じて、炭素原子だけに限定したり、アミドやベンゼン環などのフラグメントを使用することもできる。

【0059】

【表2】

表2 プローブ原子の種類

C : SP ³	1
C : SP ²	2
C : カルボニル基	3
C : 芳香族	4 9
# 1 N : SP ²	9
# 2 N : SP ³ (プロトン化)	3 9
# 3 N : SP ³	8

21

#4N:SP ² (芳香族/プロトン化)	
#5N:SP ² (芳香族)	
#6O:ヒドロキシ基	
#7O:エーテル基	
#8O:カルボニル基	
#9O:カルボキシレートアニオン	
#10C:フェニル基	
H:Cに結合:SP ²	
H:Cに結合:SP ³	
H:Nに結合:SP ³	
H:Cに結合:芳香族	
H:Oに結合:ヒドロキシ基	

22

9(50)
9(50)
6
6
7
47
51
5
5
28
5
21

次に、L14において、プローブ原子と結合するサイト中の原子（以下、「キー原子」という。）または他のプローブ原子との結合距離および結合角に基づいて、プローブ原子の存在しうる領域を粗く設定する（図2を参照のこと）。

【0060】すなわち、結合方法1においては、結合原子が存在可能な三次元格子点のアドレスの上限および下限を算出する。また、結合方法2においては、結合原子が存在可能な円を算出する。次いで、L15において、L14で設定された領域内にプローブ原子を配置する。結合方法1においては、L14で設定された領域内に存在する三次元格子点の一点に、結合方法2においては、円周上に一定間隔でプローブ原子を発生させる。

【0061】次に、L16において、プローブ原子の中から適切なものを選択する。プローブ原子が、受容体の内孔内にあるか否かを最も近い三次元格子点の格子点情報によって判断して、受容体の内孔内の空間領域内にあるものを選択する。さらに、選択されたプローブ原子がサイト中のキー原子または他のプローブ原子と結合距離・結合角・ねじれ角が理想値（標準値）から許容できる一定の範囲内にあるか否かを判断し、この一定の範囲内にあれば、その三次元格子点または円周上の点を結合原子の位置として採用する。

【0062】次に、L17において、L14で設定された領域内のすべての三次元格子点または円周上の点を選択したか判定する。L14で設定された領域内のすべての三次元格子点または円周上の点を選択していない場合には、L15に戻る。L15～L16のステップを、プローブ原子の存在し得る領域内の全三次元格子点または円周上の点について繰り返して、採用された全三次元格子点または円周上の点を登録しておく。

【0063】次に、L18において、L13で用意した結合原子種のすべてを選択したか否かを判定する。すべてを選択していない場合には、L13に戻り、結合原子種を代えてL14～L17のステップを繰り返す。次に、L19において、すべての結合原子数がL12で選択されたか否かを判定する。すべての結合原子数が選択されていない場合には、L12に戻り、結合原子数を代

えてL13～L18のステップを繰り返す。

【0064】次に、図5のL20において、サイト間の結合経路を生成させる。例えば、結合方法1により、aおよびbの2原子でサイトAとサイトBを繋ぐ場合には、サイトAについて登録された三次元格子点の集合a¹とサイトBについて登録された三次元格子点の集合b¹とのすべての組み合わせの中から、結合距離、結合角、およびねじれ角が妥当な組み合わせだけを選択して結合経路を完成させる。

【0065】また、結合方法1により、a、bおよびcの3原子でサイトAとサイトBを繋ぐ場合には、サイトAに結合する原子の位置として上記のようにして採用される三次元格子点の集合a¹の三次元格子点の1つずつについて、L14～L17と同様のステップにより、a¹に結合する原子の位置として採用される三次元格子点の集合cを得る。cに含まれる三次元格子点とサイトBに結合する原子の位置として登録された三次元格子点の集合b¹とのすべての組み合わせの中から、結合距離、結合角、およびねじれ角が妥当な組み合わせだけを選択して結合経路を完成させる。

【0066】4原子以上の原子でサイトAとBを繋ぐ場合も同様であり、例えば、サイトAとサイトBを2n個の原子で繋ぐ場合には、サイトA側からは三次元格子点の集合をa¹から順にaⁿまで得、サイトB側からは三次元格子点の集合をb¹から順にbⁿまで得た後、aⁿ—bⁿの結合距離、aⁿ⁻¹—aⁿ—bⁿおよびaⁿ—bⁿ⁻¹の結合角が妥当なものだけを結合経路として採用する。

【0067】また、例えば、結合方法2により、aおよびbの2原子でサイトAとサイトBを繋ぐ場合には、aはAの原子種に対応した角度だけ傾いて、A—a間の結合距離を保つ円(a)の円周上にあるはずである。受容体の存在領域と重複しない限り、円(a)の円周上のすべての点が、aの位置の候補であり、5～10°おきにこの円周上にとった点にプローブ原子を置いてみる。サイトBに結合するbについても同様である。a—b間の距離、およびA—a—bの角度とa—b—Bの角度が妥当な組み合わせだけを選択して結合経路を完成させる。

【0068】結合方法2により、a、bおよびcの3原子でサイトAとサイトBを繋ぐ場合には、円(a)と円(b)を算出したのと同じやり方で、円(a)上の一点aから、 $A-a-c$ の角度と距離 $a-c$ が原子aおよびcの原子種に妥当であるように、原子cの存在可能な円(c)が算出される。円(c)上のプローブ原子cが、円(b)上のプローブ原子bと妥当な距離 $c-b$ 、および $a-c-b$ の角度と $c-b-B$ の角度を有することができれば、 $A-B$ 間の結合経路として登録する。4原子以上の原子でサイトAおよびBを繋ぐ場合も同様である。

【0069】次に、L21において、結合経路間の最小自乗重ね合わせを行い、最小自乗残差が一定値以下のものを類似構造として除去する。上記のようにして探索された多数の結合経路は、三次元格子点または円周上の一定の間隔の点を用いて探索されたために、本質的に同じ構造に属するものが異なる経路として登録されてしまうことが起こり得る。そこで、上記の工程から得られる最初の結合経路を、結合経路間の類似性を判断する基準となる鋳型とし、2番目以降に得られる結合経路を最小自乗重ね合わせにより順次重ね合わせていき、最小自乗残差が一定値以下のものは除去、一定値以上のものは鋳型として登録し、鋳型グループを作成する。この鋳型グループを構成する結合経路は、互いに非類似である。

【0070】次に、L22において、結合させる2つのサイトをすべてL10で選択したか否かを判定する。すべてを選択していない場合には、L10に戻り、別のサイトペアを設定し、L11～L21のステップを繰り返し、採用された結合経路を登録しておく。次いで、L23において、各サイト間の全結合経路を組合せることにより、新たなリガンド分子の骨格を形成する。

【0071】次に、L24において、サイトの繋ぎ方の全てをL8で選択したか否かを判定する。サイトの繋ぎ方の全てを選択していない場合には、L8に戻り、サイトを繋ぐ別の順序(例えば、 $A-C-B$)を選択し、L9～L23のステップを繰り返す。次いで、L25において、受容体側の相互作用部位は変えずにL5で行った官能基の位置と方向の指定を同等の効果が期待される別の位置と方向に変えるか否かを判定する。官能基の位置と方向の指定を変えない場合には、L5に戻って、受容体側の相互作用部位は変えずにL5で設定した官能基の位置と方向の指定を同等の効果が期待される別のものに変えて、L6～L24のステップを繰り返す。例えば、L1で複数のリガンド分子の原子座標を入力した場合には、各々のリガンド分子の官能基の位置と方向を指定してもよい。

【0072】次に、L26において、L4で抽出した官能基の種類を受容体と同等な相互作用のできる別の官能基に変える操作を行うか否かを判定する。この操作を行う場合には、L4に戻って、L4で抽出した官能基の種類を受容体と同等な相互作用のできる別の官能基に変え

て、L5～L25を繰り返す。次に、L27において、上記のステップにより構築された全リガンド分子骨格を出力する。

【0073】さらに、L28において、全リガンド分子骨格のうちの一つを選択する。次に、L29において、リガンド分子骨格中の原子価の満たされていない原子に、結合距離および角度を算出して水素原子を付加する。原子価の満たされていない原子が存在しない場合には、このステップは省略される。次いで、L30において、所定の条件により、リガンドの分子構造に環構造を形成させる必要があるか否かを判定し、必要場合は環構造を形成させる。

【0074】例えば、2つの水素原子間の距離が、異常に近い場合には(0.6 オングストローム)、この2つの原子の中心に1個の炭素原子を置き、この炭素原子を前記の各々の水素原子と結合していた原子と結合させた場合に、原子価角が許容範囲内にあればこの炭素原子を採用し、2つの水素原子を取り除いて環構造を形成させる(図3の(a)を参照のこと)。

【0075】次に、L31において、別の結合経路から形成された類似の環構造を有する構造を除去する。上記のようにしてリガンド分子に環構造を形成させると、異なる結合経路から本質的に同じ環構造に属するものが形成され、異なる結合経路として登録されてしまうことが起こり得るので、別の結合経路から形成された類似の環構造を有する構造を除去する。この工程は、L21と同様の方法で行うことができる。

【0076】次に、L32において、L4で抽出した官能基の位置と方向が変わらないように自由度を制限して、リガンド分子の構造最適化計算を行い、エネルギーが非常に高い分子構造を除去する。リガンド分子構造の最適化には経験的エネルギー計算を用いることができ、例えば、分子力場計算プログラムMM2(N. L. Allinger, R. A. Kok and M. R. Imam, J. Comp. Chem. 9, 591-595, (1987))のエネルギー関数と力場パラメータを使用することができる。エネルギーの最小化には、共役勾配法(conjugate gradient)を用い、L4で設定した官能基中の原子をエネルギー最小化のパラメーターから除外することによって、官能基の固定を行うことができる。

【0077】さらに、L33において、水素原子を含む原子間接触のために、環構造にした方が安定になる部分を探し、結合長、結合角、およびねじれ角を考慮しながら、原子の除去および/または置換によって新たな環構造を形成する(図3の(b)を参照のこと)。この工程を新しい環構造が形成されなくなるまで繰り返す。次いで、L34において、別の結合経路から形成され、最終的に同じ環構造に落ちついた類似構造を除去する。

【0078】この工程は、L21と同様の方法で行うことができる。次に、L35において、所定の条件に応じ

て、得られたリガンド分子構造の絞り込みを行う。得られたリガンドの分子構造が回転できる単結合がないリジドな構造の場合には、制約なしの構造最適化を行って、当初指定した官能基間相互の位置や方向のずれるものを除去することができる。あるいは、制約なしと制約付きの構造最適化計算を両方行って、そのエネルギー差が一定以上大きいものは除去してもよい。

【0079】得られたリガンドの分子構造がリジドな構造でない場合には、制約付きの構造最適化計算を行って、L4で抽出した官能基間相互の位置や方向のずれるものを除去することができる。次に、L36において、得られたリガンド分子の構造の原子座標を出力する。次に、L37において、全リガンド分子骨格がL28で選択されたか否かを判定する。全リガンド分子骨格が選択されていない場合には、L28に戻り、次のリガンド分子骨格を選択して、L29～L36をステップを繰り返す。

【0080】本発明の方法を、配座の自由度がなく、活性に必須な官能基もわかっているモルヒネに適用してみた。モルヒネはケシの花より単離された強い鎮痛作用を示す天然化合物であるが、その構造をもとに数多くの類縁化合物が設計され、化学合成されて鎮痛活性が調べられている。それらの既知の鎮痛活性化合物の分子構造が*

*本発明の方法によって構築されれば、本発明の方法の有効性が実証される。

【0081】モルヒネの化学構造を図8の(a)に、臭素酸塩の結晶構造を図8の(b)に示す。さまざまな分子構造の改変が行われ、活性が調べられた結果、この分子構造の中で活性に必須なのは、ベンゼン環と窒素原子であり、この両者がモルヒネ内で特定の位置関係にあることが重要らしいことがわかった。この窒素のどういう状態が必須であるかは明白にはわかっていないが、3級アミンのプロトン化された状態が活性だとして、モルヒネ結晶中でNに結合したHの方向を孤立電子対の方向として固定し、ベンゼン環は π 電子の環電流の位置が一致すれば構成原子の位置は問わないと仮定して中心の位置と法線ベクトルの方向を、リガンド分子の活性に必須であると推定される官能基の位置と方向に指定した(図8の(c))。一方、RECEPSにより、モルヒネ単独分子からレセプタマッピングを行い、三次元格子点上に受容体モデルを構築し(図9を参照)、さらにLINKORにより、リガンドの分子構造を構築した。三次元格子点の間隔は0.35Åとした。用いた計算条件を表3に示す。

【0082】

【表3】

表3

計算条件	説明
ARECEP=RECEPS	三次元格子点情報をリガンド分子から作成する。
GRDNAM=morph. crg	三次元格子点情報のファイル名
NUTMPM=1	鋳型とした分子の数
ATMPNM=morph2. d	鋳型分子の座標ファイル
NFRAG=2	官能基の数
IFRAG=1	4級アミン(官能基1)が座標ファイル中で何番目の原子か。
IFRAG=38	ベンゼン環原子(官能基2)が座標ファイル中で何番目の原子か。
LKORDER=1 2	官能基1と2を繋ぐ。
RSLMT=0.12	最小自乗残差がこれ以下なら類似構造とする。
ANGFIL=angl. parm	構造最適化のための結合角パラメーターのファイル。
DISFIL=dist. parm	構造最適化のための結合距離パラメーターのファイル。
LNKDIS=0.38	結合距離の標準値からの許容範囲(単位オングストローム)
LNKANG=6.5	結合角の標準値からの許容範囲(単位°)
LNKTOT=8.0	ねじれ角の標準値からの許容範囲(単位°)
RNGCON=0.7	ファンデルワールス半径の和の0.7倍以下なら、環構造をとれるか否かを判定する。
USRFLG=1 10	フラグメント1として表1のNo.10のフェニル基のみを選択する。
USRFLG=2 2	フラグメント2として表1のNo.2の4級アミンのみを選択する。

【0083】但し、リガンドの分子構造の構築において、L20のステップにおいては、結合方法1によりサイト間の結合経路を生成させ、L25のステップで官能

基の位置と方向を再設定せず、また、L26のステップで同等な官能基への置換を行わなかった。さらに、L35のステップにおいては、半経験的分子軌道法計算プロ

グラムMOPACの中のMNDO法を用いて制限なしの最適化を行い、官能基間の位置関係が設定した状態から大きく変わったものを排除して、リガンド分子構造の絞り込みを行った。その結果、約50個の分子構造が得られた。その1部の分子構造を図10に示す。これらの分子構造には、モルヒネと同等以上の活性を示すことわかっている化合物の分子骨格が数多く含まれている。図11にそれらの分子骨格を有する既知活性化合物の構造を示す。したがって、その他の化合物およびその誘導体がモルヒネと同等またはそれ以上の鎮痛活性を示す可能性は極めて高い。

【0084】以下、本発明の第2実施例について説明する。受容体とリガンドの複合体の構造が解明されている場合には、以下のようにしてリガンドの分子構造を構築することができた。第1実施例のR1~R15、およびL1~L4のステップに代えて、既知の受容体の構造に基づいて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を出し、かつ、受容体と直接に相互作用しているリガンド分子の官能基を抽出し、その官能基の構造座標を設定する以外は、第1実施例と同じ処理ステップを行う。

【0085】上記の方法を、細菌由来の蛋白分解酵素リゾパスペプシンとそのペプチド様阻害剤（C末端）Pro-Phe-His-Phe-Ψ[CH₂NH]-Phe-Val-Tyr（N末端）（式中、Ψ[CH₂NH]は、この部分のペプチド結合CONH-がCH₂NHとなっていることを示す。）に適用してみた。まず、酵素-基質複合体結晶中の阻害剤の構造から、酵素の基質結合部位と直接相互作用している5個の官能基を抽出し、その位置に固定した（図12参照）。上記の5個の抽出した官能基のうち、任意の3個を繋ぐように指定した。GREEN（Journal of Computer Aided Molecular Design, vol.1, pp.197-210（1987）, Nobuo Tomio ka, Akiko Itai, and Youichi Iitaka）を用いて、リガンド分子中の原子の中心が入れる領域を三次元格子点情報として表現した。この領域内で、新規なリガンドの分子構造を構築させたところ、図13に示すような分子構造が得られた。これらの分子はノンペプチドであるが、図14に示すように、リゾパスペプシンの内孔内の同じ位置に上記のペプチド様阻害剤と同じように安定に配置されうる。さらに、エネルギー計算によって、これらの分子のリゾパスペプシン酵素との結合の強さを算出したところ、上記のペプチド様阻害剤とほぼ同程度の相互作用（複合体の安定性）を示すことがわかった。従って、これらの分子構造を有する化合物およびその誘導体が、強いリゾパスペプシン阻害活性を有する可能性は高い。*

*【0086】以下、本発明の第3実施例について、説明する。受容体単独の立体構造が解明され、薬物結合部位の環境がわかっている場合には、第1実施例のR1~R15、およびL1~L4のステップに代えて、受容体の内孔内に作成した三次元格子点の情報を算出し、かつ、受容体に存在する官能基と相互作用できる2個以上の官能基の種類と座標をユーザが設定する以外は、第1実施例と同じ処理ステップを行なうことにより、リガンド分子の分子構造を構築することが可能である。

10 【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明の方法の概念を示す。

【図2】図2は、本発明の方法における官能基間の結合方法を示す。

【図3】図3は、本発明における環構造の形成方法を示す。

【図4】図4は、LINKORを用いた本発明の方法の一実施態様のフローチャートの一部を示す。

【図5】図5は、LINKORを用いた本発明の方法の一実施態様のフローチャートの一部を示す。

20 【図6】図6は、RECEPSを用いた分子重ね合わせ法とレセプタマッピングのフローチャートを示す。

【図7】図7は、RECEPSを用いた分子重ね合わせ法とレセプタマッピングの概念を示す。

【図8】図8は、モルヒネの分子構造を示し、(a)はモルヒネ分子の化学構造を、(b)はモルヒネ臭素酸塩分子の結晶構造を、および(c)はモルヒネの分子構造から抽出した官能基の位置と方向を示す。

30 【図9】図9は、三次元格子点を用いて表現したモルヒネの受容体モデルを示す。(a)の線図で表現したカゴで囲まれた空間が、リガンド分子に許容されると仮定された空間を示す。(b)は、さらに、受容体側に予想されるアニオン性または水素結合性のヘテロ原子の位置を示す。

【図10】図10は、本発明の方法により構築されたモルヒネ受容体のリガンドの分子構造の一部を示す。

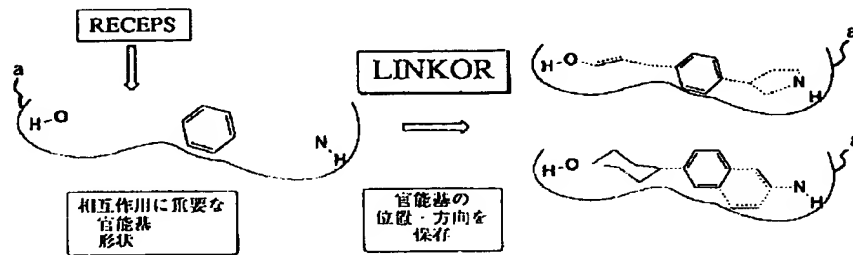
【図11】図11は、モルヒネと同等の鎮痛活性を有することが知られている化合物群の分子構造を示す。

【図12】図12は、リゾパスペプシンの阻害剤の構造を示す。

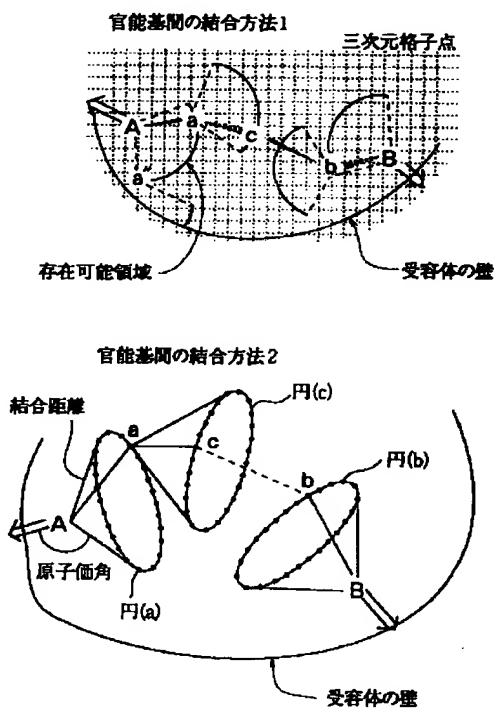
40 【図13】図13は、本発明の方法により構築されたリゾパスペプシンのリガンドの分子構造を示す。

【図14】図14は、本発明の方法により構築された分子構造を有するリガンド分子をリゾパスペプシンの内孔内に配置した様子を示す。

【図1】

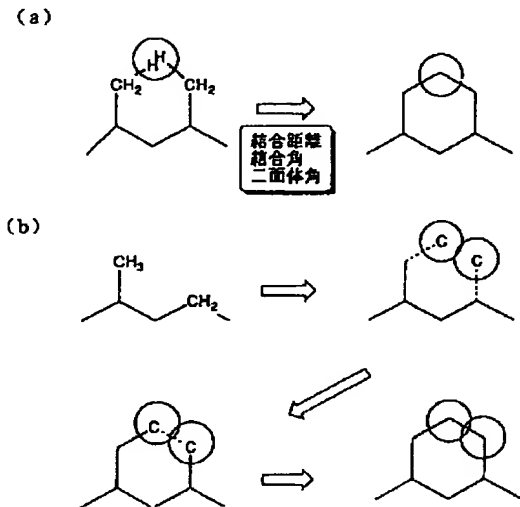


【図2】

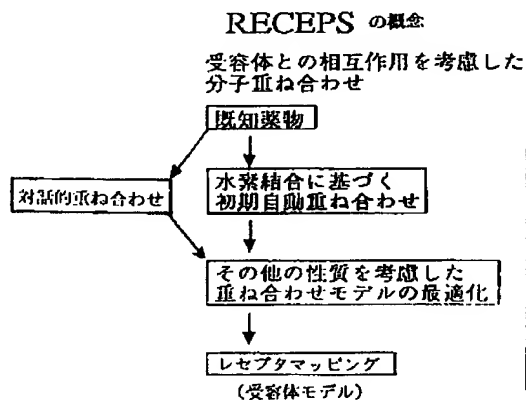


【図3】

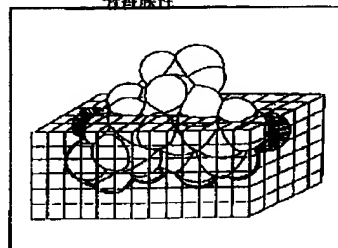
環構造の付加



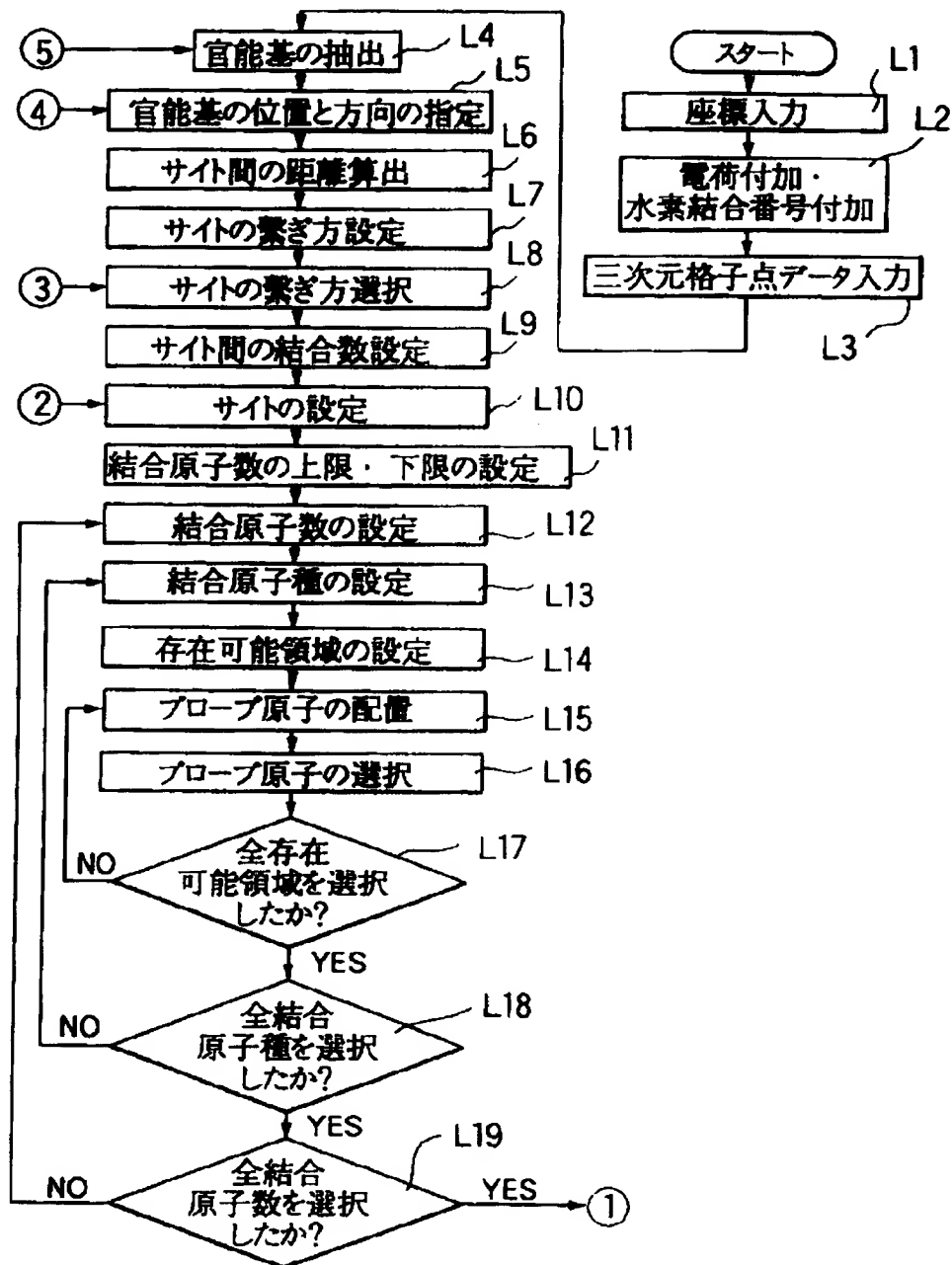
【図7】



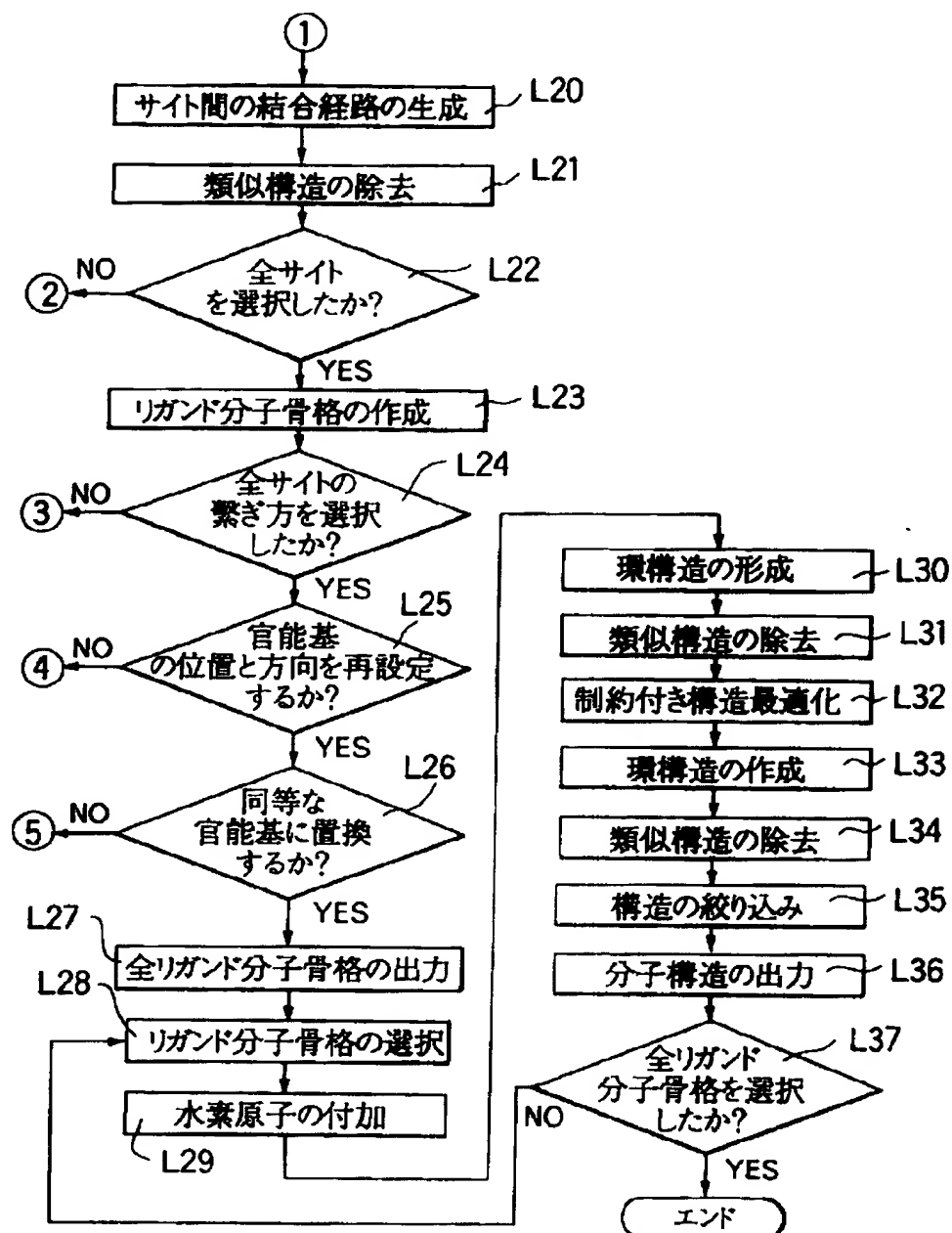
三次元格子点
形状性
水素結合性
静電ポテンシャル
芳香族性



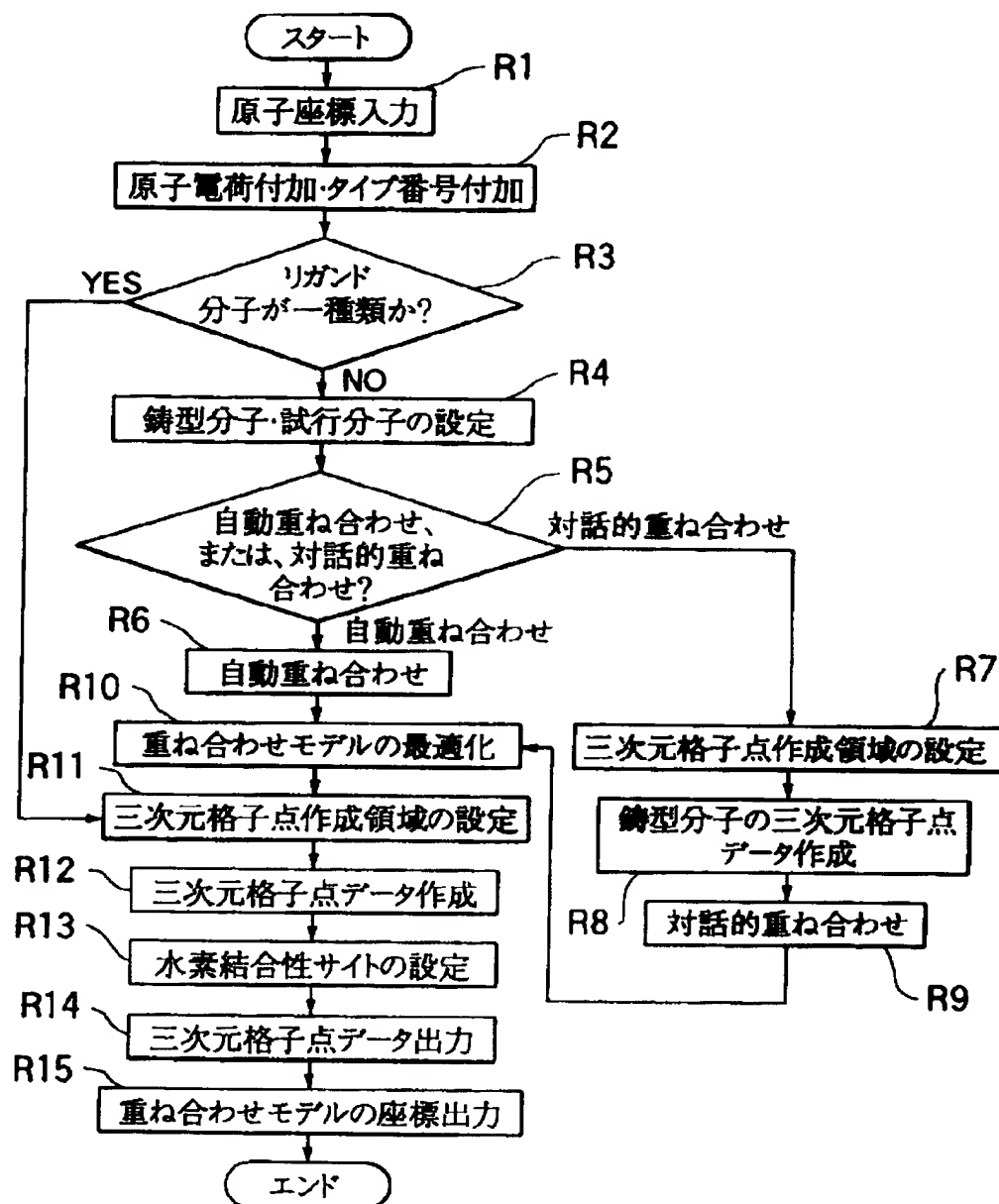
【図4】



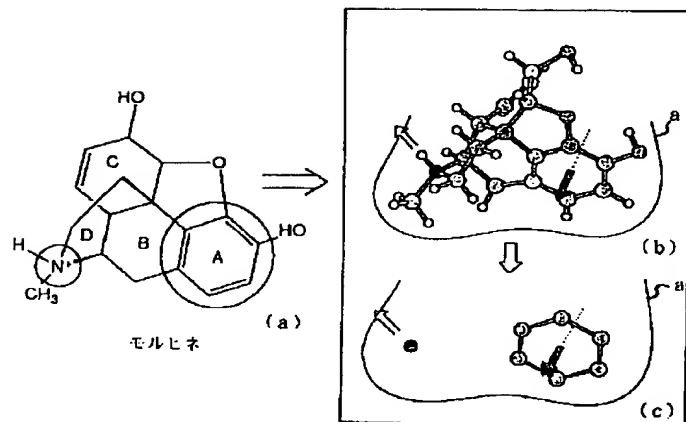
【図 5】



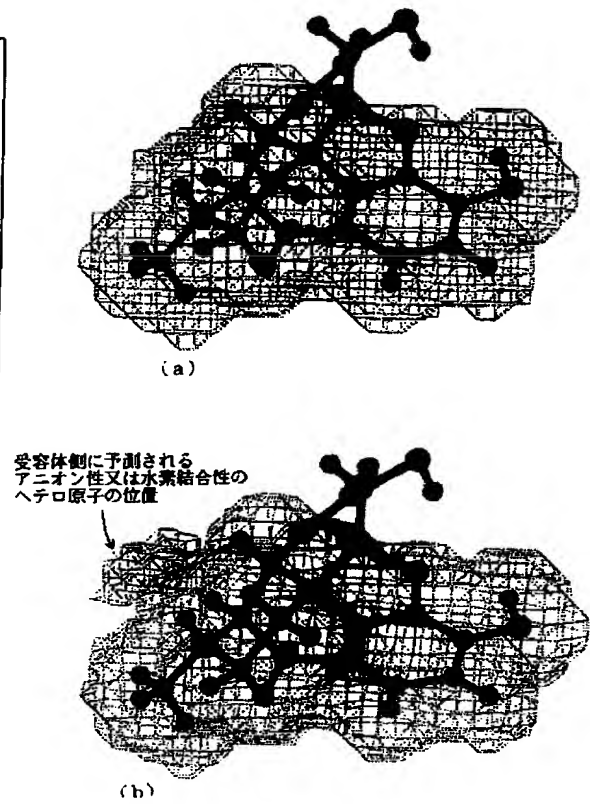
【図6】



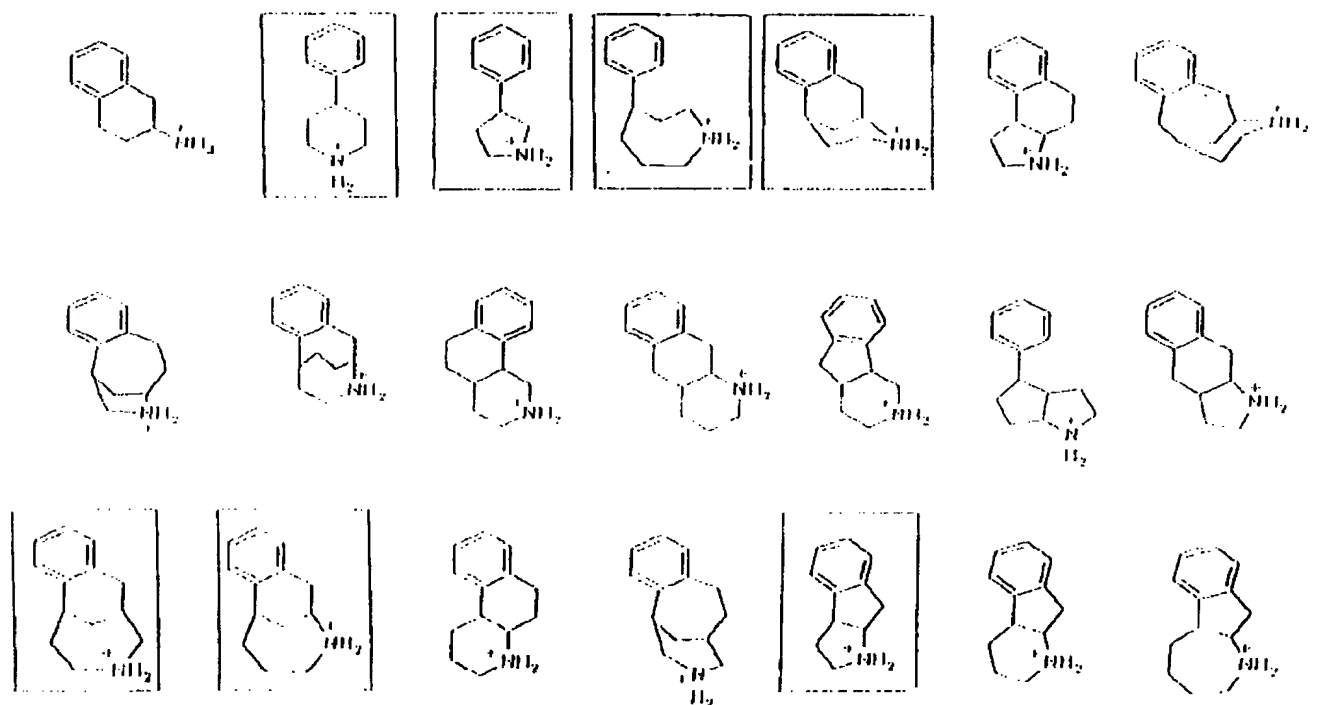
【図8】



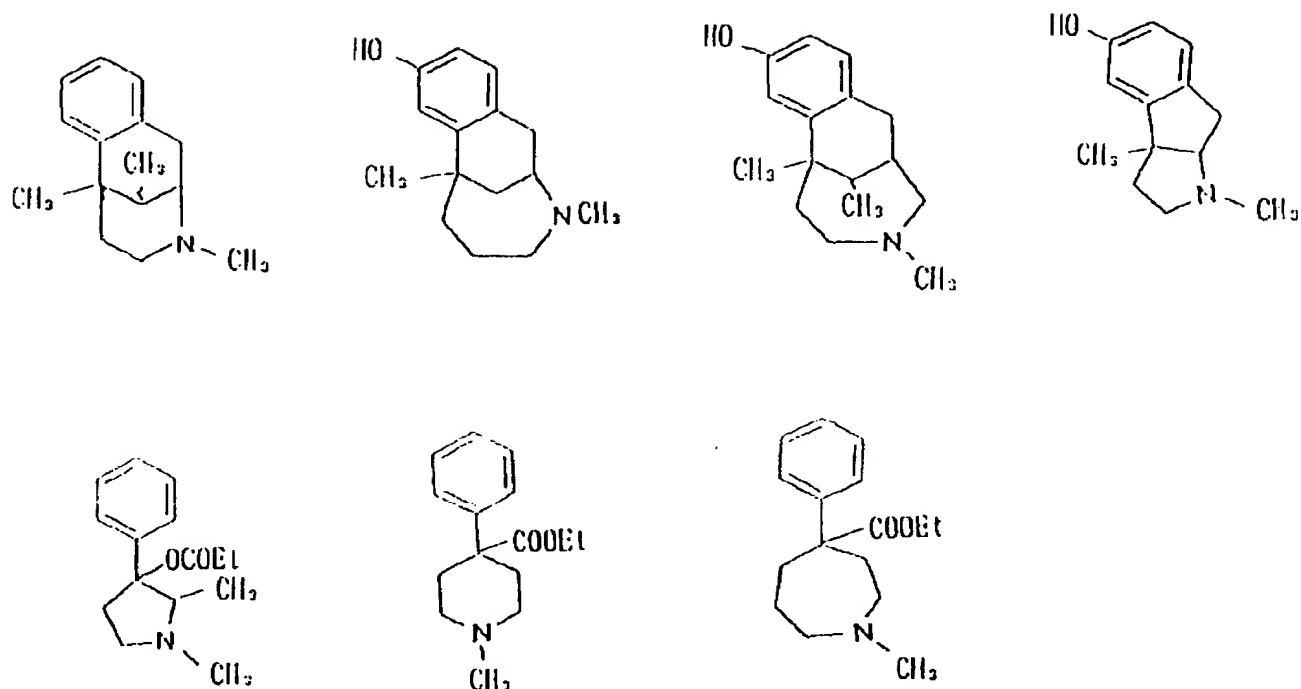
【図9】



【図10】



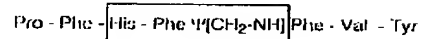
【図11】



【図12】

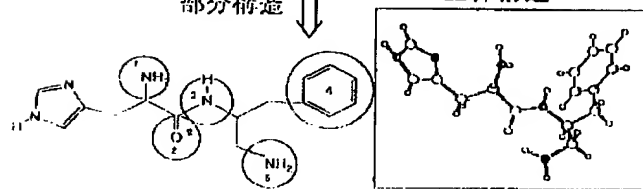
< リゾバセプシン の阻害剤 >

阻害剤の構造



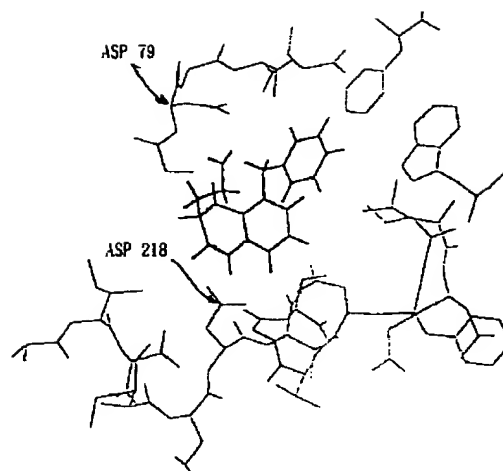
部分構造

立体構造

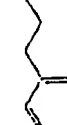


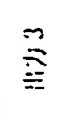
○ は指定した官能基

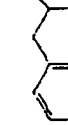
【図14】





リゾバセプシン中に、得られた2カ
構造9(太線)を重ねた図



 化合物 1



 化合物 2

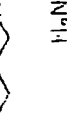

 化合物 3

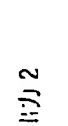

 化合物 4



 化合物 5

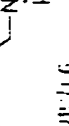

 化合物 6


 化合物 7


 化合物 8


 化合物 9


 化合物 10


 化合物 11

阻害剤（部分構造）を用いて構築した構造